



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA**  
**CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE NEFROLOGIA E TRANSPLANTAÇÃO RENAL**

# **NEFRITE LÚPICA**

## **REVISÃO**

**RICARDO JORGE MARQUES ALVES**

**TRABALHO REALIZADO SOBRE A ORIENTAÇÃO DE:**

**Dr. MÁRIO RAIMUNDO**

## ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT .....	5
1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVOS.....	8
3. MATERIAL E MÉTODOS .....	8
4. EPIDEMIOLOGIA.....	9
5. PATOFISIOLOGIA .....	11
6.1. MECANISMOS PATOGÉNICOS EXTRARENALIS DA NEFRITE LÚPICA .....	11
6.2. MECANISMOS PATOGÉNICOS INTRARENALIS DA NEFRITE LÚPICA.....	12
6.2.1. Imunopatologia Renal Mediada por Complexos Imunes .....	12
6.2.2. Deficiente Reparação Tecidual e Progressão da Doença Renal Crónica .....	13
6.2.3. A Síndrome Antifosfolípida em Indivíduos com Nefrite Lúpica .....	15
7. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DA NEFRITE LÚPICA.....	16
6. CLASSIFICAÇÃO DA NEFRITE LÚPICA.....	17
8. TRATAMENTO .....	20
8.1. TERAPÊUTICAS NÃO-ESPECÍFICAS .....	20
8.2. TRATAMENTO DA CLASSE III E IV.....	21
8.2.1. Terapêutica de indução.....	21
8.2.2. Terapêutica de manutenção .....	26
8.3. TRATAMENTO DA CLASSE V .....	29
8.4. NOVAS OPÇÕES DE TRATAMENTO .....	30
8.4.1. Rituximab .....	31
8.4.2. Belimumab .....	31
8.4.3. Abatacept.....	32
8.4.4. Anti-TWEAK.....	32
8.4.5. Laquinimod .....	32
8.5. TERAPÊUTICA EM CRIANÇAS E GRÁVIDAS.....	33
9. MONITORIZAÇÃO E BIOMARCADORES .....	34
10. FALHAS NA TERAPÊUTICA .....	35
REMISSÃO E EXACERBAÇÕES .....	35
11. PROGNÓSTICO DA NEFRITE LÚPICA.....	36
PROGRESSÃO PARA DOENÇA RENAL CRÓNICA ESTADIO 5 E TERAPÊUTICA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL ..	36
12. CONCLUSÃO .....	37
13. AGRADECIMENTOS .....	38
14. BIBLIOGRAFIA.....	39

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração dos acontecimentos que levam à formação de crescentes celulares .....	14
Figura 2: Padrões glomerulares de lesão na nefrite lúpica .....	19
Figura 3: Comparação das alterações histológicas nas diferentes classes de nefrite lúpica .....	19

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Definições do Colégio Americano de Reumatologia e da Liga Europeia Contra o Reumatismo .....	21
Tabela 2: Características dos estudos comparando MMF oral e CYCIV como terapêutica de indução na nefrite lúpica.....	25
Tabela 3: Características dos estudos sobre terapêutica de manutenção na nefrite lúpica .....	28
Tabela 4: Novas opções terapêuticas para a nefrite lúpica .....	30
Tabela 5: Monitorização recomendada na nefrite lúpica .....	34

## ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
Anti-DNAs	Anti-ácido desoxirribonucleico de dupla cadeia
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
ARAs	Antagonistas dos recetores da angiotensina
AZA	Azatioprina
CXCL	<i>Chemokine (C-X-C motif) ligand</i>
CX3CL	<i>Chemokine (C-X3-C motif) ligand</i>
CYC	Ciclofosfamida
CYCIV	Ciclofosfamida intravenosa
EULAR/ERA-EDTA	<i>European League Against Rheumatism/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GN	Glomerulonefrite
IL	Interleucina
INF	Interferão
IP	<i>Interferon gamma-induced protein</i>
ISN/RPS	<i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LES	Lúpus eritematoso sistémico
MCP	<i>Monocyte chemotactic protein</i>
MMF	Micofenolato de mofetil
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NL	Nefrite lúpica
NLM	Nefrite lúpica membranosa
OMS	Organização Mundial de Saúde
RANTES	<i>Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted</i>
SAF	Síndrome antifosfolípídica
TFG	Taxa de filtração glomerular
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TMP	Taxa de mortalidade padronizada
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TNFR	<i>Tumor necrosis factor receptor</i>
TWEAK	<i>Tumor necrosis factor-related weak inducer of apoptosis</i>
VCAM	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>

## RESUMO

---

A nefrite lúpica surge como uma complicação do lúpus eritematoso sistêmico num grande número de indivíduos, mesmo naqueles sem manifestações clínicas de doença renal. A avaliação da função renal nos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico é importante pois permite, em muitos casos, a detecção e tratamento precoce, melhorando significativamente o prognóstico da nefrite lúpica.

A biópsia renal deve ser equacionada em qualquer pessoa com lúpus eritematoso sistêmico e evidência clínica ou laboratorial de nefrite ativa.

O tratamento da nefrite lúpica varia consoante as características histológicas das lesões e tem como principal objetivo a normalização da função renal ou, pelo menos, impedir a sua progressiva deterioração. A terapêutica imunossupressora está indicada na vasta maioria dos indivíduos com nefrite lúpica proliferativa (classes III e IV) e em alguns casos de nefrite lúpica membranosa (classe V), incluindo aqueles com síndrome nefrótica grave, creatininemia elevada e/ou doença proliferativa associada. A terapêutica imunossupressora geralmente não é indicada para os casos de nefrite lúpica mesangial mínima (classe I) e proliferativa mesangial (classe II).

Esta revisão irá abordar vários aspetos da nefrite lúpica, incluindo os seus mecanismos de doença, a classificação da gravidade, o diagnóstico e prognóstico. Serão também analisadas as atuais abordagens terapêuticas e efeitos colaterais comuns.

## PALAVRAS CHAVE

---

Nefrite lúpica, lúpus eritematoso sistêmico, indução, manutenção.

## ABSTRACT

---

Lupus nephritis arises as a complication of systemic lupus erythematosus in a large number of patients, even those without clinical signs of kidney disease. The assessment of renal function in patients with systemic lupus erythematosus is important because it allows in many cases, early detection and treatment, significantly improving the prognosis of lupus nephritis.

Kidney biopsy should be considered in any patient with systemic lupus erythematosus and clinical or laboratory evidence of active nephritis.

Treatment depends on the characteristics of the lupus nephritis histological lesions and aims to the normalization of renal function or at least the prevention of its progressive deterioration. Immunosuppressive therapy is indicated in the vast majority of patients with proliferative lupus nephritis (class III and IV) and in some cases of membranous lupus nephritis (class V), including those with severe nephrotic syndrome, elevated serum creatinine and/or associated proliferative disease. Immunosuppressive therapy is usually not indicated for cases of minimal mesangial (class I) and mesangial proliferative (class II) lupus nephritis.

This review will address various aspects of lupus nephritis, including its disease mechanisms, classification, diagnosis and prognosis. The current therapeutic approaches and common side effects will also be examined.

## KEY-WORDS

---

Lupus nephritis, systemic lupus erythematosus, induction, maintenance.

## 1. INTRODUÇÃO

---

O LES é uma doença crônica causada por uma resposta imune aberrante que, por vários mecanismos, leva à perda da auto-tolerância causando inflamação e disfunção em múltiplos órgãos.<sup>6,31</sup> Embora os mecanismos etiopatogênicos exatos ainda estejam por esclarecer, crê-se que o LES seja desencadeado por fatores ambientais mal definidos em indivíduos geneticamente suscetíveis e caracteriza-se pela produção de anticorpos IgG de elevada afinidade, dirigidos para antígenos nucleares ou fosfolípidos de membrana.<sup>2</sup> Uma das suas manifestações mais frequente e mais grave é a NL, que continua a ser uma causa de morbidade e mortalidade substancial, tanto secundariamente à doença renal, como por resultado da toxicidade dos fármacos imunossupressores utilizados na terapêutica.<sup>3,12</sup> A maioria dos indivíduos com NL tem lesão glomerular mediada por complexos imunes, muitas vezes associada a alterações tubulointersticiais com ou sem depósitos imunes. O envolvimento dos vasos sanguíneos a nível renal também é comum, variando desde depósitos imunes vasculares a necrose fibrinóide e microangiopatia trombótica.<sup>8</sup> O espectro de correlação clínico-patológica é muito vasto, incluindo num extremo doentes com sedimento urinário benigno e sem lesões renais histológicas e, no outro, doentes com insuficiência renal rapidamente progressiva, traduzida morfológicamente por formas de glomerulonefrite crescêntica.<sup>3,13,42</sup>

A presença de NL deve ser considerada em qualquer indivíduo com LES e retenção de produtos azotados, proteinúria, hipertensão e/ou um sedimento urinário ativo. Um sedimento ativo inclui hematúria, especialmente acantócitos sugestivos de hematúria glomerular, leucocitúria na ausência de infecção e cilindros eritrocitários e leucocitários. A NL deve ser confirmada por biópsia renal, sendo que os achados histológicos fornecem a base para as recomendações de tratamento, bem como importantes informações prognósticas.<sup>41</sup>

O tratamento é um verdadeiro desafio, pois o uso das terapêuticas atualmente recomendadas pode melhorar o prognóstico, mas também pode condicionar efeitos secundários severos.<sup>31</sup> Pulsos de CYCIV em dose alta durante 3-6 meses, seguidos de doses trimestrais, em associação com corticosteróides tem sido o tratamento padrão para a NL grave. No entanto, vários estudos recentes têm sugerido que, pelo menos em alguns grupos de doentes, uma dose baixa de CYCIV, seguida por AZA para a manutenção, pode ser tão eficaz como o regime de CYCIV em dose alta mas com

menos efeitos secundários. O MMF é um inibidor seletivo da proliferação dos linfócitos B e T e tem sido estudado na NL grave, na tentativa de limitar as toxicidades relacionadas com a terapêutica. Ensaio aleatorizados e controlados que compararam MMF e CYC como agentes indutores na NL têm sugerido que o MMF pode ser mais eficaz do que a CYC e tem um perfil de segurança mais favorável. No entanto, estes resultados estão ainda envoltos em alguma controversia.<sup>7</sup> Há doentes que, apesar da intervenção adequada e de mudanças na estratégia de tratamento, não atingem a resposta esperada.<sup>31</sup>

O prognóstico está relacionado com o tipo de glomerulonefrite encontrado na biópsia. Um mau prognóstico renal em indivíduos com LES tem sido ligado a vários fatores, incluindo demográficos, clínicos, bioquímicos, genéticos, aspetos imunológicos e histopatológicos, bem como a presença de síndrome antifosfolipídico, mas nenhum parece ser determinante isoladamente.<sup>31</sup>

Entre os preditores de má função renal no curto prazo (6-24 meses) surgem os altos títulos de anticorpos anti-DNAs, consumo de complemento sérico, a idade de apresentação (crianças, adolescentes e idosos), hipoalbuminemia e trombocitopenia. Histologicamente, os depósitos subendoteliais são o mais forte preditor, já que a persistência e o número de depósitos subendoteliais se correlacionam com a deterioração da função renal. Outros fatores associados com mau prognóstico a longo prazo são hipertensão, hematúria, duração da doença, raça negra e falta de resposta ao tratamento.<sup>31</sup>



## 2. OBJETIVOS

---

Esta tese de Mestrado tem por objetivo realizar uma análise abrangente da literatura atualmente disponível sobre a NL, realçando a sua importância, abordando a fisiopatologia e sistematizando a atuação clínica diagnóstica e terapêutica, tornando-a mais assertiva.

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

---

Para a elaboração deste artigo de revisão referente ao tema da NL, foram consultados artigos através dos motores de busca UpToDate, PubMed, DynaMed e BON. Foram selecionados 50 artigos tendo em conta uma data de publicação não anterior a 2002, priorizando as revisões sistemáticas. Adicionalmente, foram consultadas as *guidelines* referentes à NL da KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), do ACR (*American College of Rheumatology*) e da EULAR/ERA-EDTA (*European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association*), todas publicadas em 2012.

## 4. EPIDEMIOLOGIA

---

A incidência e a prevalência do LES situa-se entre 1-5/10<sup>5</sup> e 20-150/10<sup>5</sup>, respetivamente, com as mulheres a serem afetadas nove vezes mais que os homens, e surge mais frequentemente durante a terceira e a quarta décadas de vida, sendo um pouco mais tarde nas populações de ascendência europeia.<sup>1,2,5</sup> A preponderância do sexo feminino torna-se menos pronunciada antes da puberdade e após a menopausa, o que sugere que o metabolismo do estrogénio e a sua ligação com o sistema imunológico pode desempenhar um papel na patogénese da doença.<sup>2</sup>

Aproximadamente 15-20% dos indivíduos com LES são diagnosticados antes dos 18 anos de idade. A frequência de envolvimento renal é particularmente elevada no LES com início na infância ou adolescência, variando entre 50-80% na maioria dos grupos descritos até à data e não difere com a raça. Em contraste, a NL é menos frequente em indivíduos com LES de início tardio ( $\geq 50$  anos), representando menos de 30% dos indivíduos afetados.<sup>2,5</sup> Alguns estudos referem uma maior incidência da NL no sexo masculino, enquanto outros não mostram essa diferença entre géneros.

A doença renal é um fator de risco independente associado a um mau prognóstico<sup>6</sup> e pode ser a primeira manifestação do LES. Habitualmente surge no primeiro ano após o diagnóstico, quase sempre nos primeiros 5 anos, embora possa ocorrer a qualquer momento durante o curso da doença. A incidência e prevalência da NL nos indivíduos com LES varia dependendo da população estudada, sendo que a incidência cumulativa é mais alta em pessoas de ascendência africana (40-69%), hispânica (36-61%) e asiática (47-53%), quando comparadas com caucasianos (12-33%).<sup>1,2,3,4,40</sup>

De facto, a raça negra é um dos fatores de risco independentes mais consistentemente identificado para o envolvimento renal e desenvolvimento mais rápido de nefrite em diferentes grupos multiétnicos estudados. Além disso, a raça negra foi associada a uma pior resposta à CYCIV, a NL recorrente e, possivelmente, a sobrevida diminuída em indivíduos com LES submetidos a transplante de renal.<sup>13</sup>

O impacto que o estatuto socioeconómico pode ter em indivíduos com NL não pode ser ignorado. Alguns estudos indicam que o mau prognóstico dos afro-americanos está independentemente associado ao baixo nível socioeconómico, que se reflete nos rendimentos das famílias e na disponibilidade de seguro de saúde. No geral, grande

parte da variabilidade étnica ainda não está explicada mas o estatuto socioeconómico contribui, em parte, para as diferenças verificadas.<sup>1,13</sup>

Fatores genéticos podem desempenhar um papel mais importante do que o estatuto socioeconómico na suscetibilidade ao envolvimento renal dependente da raça. Possivelmente, diferentes genes serão responsáveis por estas variações. Estudos recentes têm ligado um polimorfismo de nucleotídeo único, rs1143679, no exão 3 do gene ITGAM com a suscetibilidade a LES e propensão para desenvolver doença renal. O gene STAT4 também foi identificado como um gene de risco para LES, tendo sido demonstrado que predispõe especificamente para manifestações graves de LES, particularmente para NL e produção de auto-anticorpos anti-DNAs.<sup>13</sup> Dois alelos do gene APOL1 (G1 e G2), que exercem um efeito protetor contra o *Trypanosoma brucei rhodesiense* são referidos como fator de risco para o desenvolvimento de doença renal em indivíduos de raça negra com LES.<sup>32</sup>

Com as atuais alternativas terapêuticas, a sobrevida renal em indivíduos com NL é estimada entre 83-95% aos 5 anos e 74-88% aos 10 anos.<sup>2,40</sup> Embora o risco de morte por doença renal tenha diminuído substancialmente nas últimas décadas, a mortalidade permanece significativamente maior entre os indivíduos com NL. Enquanto na generalidade dos indivíduos com LES a taxa de mortalidade padronizada (TMP) é cerca de 2, num estudo realizado em Hong Kong entre 1968 e 2008, a TMP (refletindo todas as causas de morte, e não apenas doença renal) foi de 5,9 para indivíduos com NL proliferativa e 26,1 para indivíduos com doença renal crónica estadio 5.<sup>51</sup> Um estudo semelhante na Dinamarca, envolvendo indivíduos com todas as classes de NL, determinou uma TMP de 6,8 nos indivíduos seguidos entre 1971 e 1995.<sup>52</sup>

As causas de morte nos indivíduos com NL também se alteraram nas últimas décadas. A mortalidade por doença renal aguda é agora rara nos países desenvolvidos mas ainda tem expressão importante nos países em desenvolvimento.<sup>1,51</sup> A morte associada a doença renal foi relatada em 5-10% dos casos.<sup>4,31</sup> As infeções representam a principal causa de morte em indivíduos com NL, devendo-se provavelmente ao uso prolongado de terapêuticas imunossupressoras. As doenças cardiovasculares e cerebrovasculares contribuem para cerca de 15-30% das mortes, refletindo o aumento do risco associado à própria doença, bem como os efeitos nocivos combinados da insuficiência renal e corticoterapia crónica. O tratamento com CYC é conhecido por aumentar o risco de neoplasias, sendo estas responsáveis por cerca de 10% das mortes.<sup>1,51</sup>

## 5. PATOFISIOLOGIA

---

### 6.1. MECANISMOS PATOGÊNICOS EXTRARENALIS DA NEFRITE LÚPICA

A etiologia do LES e das suas manifestações patológicas como a NL, é multifatorial e envolve vários genes, hormonas sexuais e fatores ambientais.<sup>8,19</sup> O LES surge de uma perda da auto-tolerância a auto-antígenos nucleares. Esta observação implica duas noções. Primeiro, plasmócitos e linfócitos T memorizam a sua imunização contra componentes da cromatina, que incluem DNAs, histonas e nucleossomas. Estas células não podem ser destruídas pelas atuais terapêuticas imunossupressoras, pelo que os tratamentos utilizados podem suprimir a atividade da doença mas não curam o LES. Em segundo lugar, os antígenos nucleares utilizados para imunização têm de estar acessíveis às células apresentadoras de antígenos, um processo que é normalmente evitado pelo mecanismo homeostático de remoção rápida das células mortas. Na verdade, o LES desenvolve-se em indivíduos com variantes genéticas que, entre outros defeitos imunorregulatórios, comprometem esses mecanismos que, normalmente, garantem baixos níveis de cromatina em compartimentos extracelulares, principalmente mutações que alteram a apoptose, a opsonização de células mortas pelo complemento ou a sua remoção por fagócitos.<sup>29,31,44</sup> Estes auto-antígenos nucleares podem ser detetados pelos recetores *toll-like* (TLRs) 3, 7 e 9, um conjunto de recetores transmembranares e endossómicos de reconhecimento dos ácidos nucleicos bacterianos e virais, que desencadeiam a imunidade inata durante infeções. As células dendríticas têm uma vida útil limitada, mas a sua persistente estimulação por auto-antígenos “lúpicos” reconhecidos pelos TLR7 e TLR9, aumenta a sua sobrevivência e torna-os resistentes à apoptose induzida por glucocorticóides. A atividade autoadjuvante dos ácidos nucleicos endógenos promove uma resposta imune adaptativa contra os componentes das partículas nucleares, um processo idêntico à vacinação. Este processo induz a expansão de clones de linfócitos T e B com especificidade predominantemente para os auto-antígenos nucleares e que respondem com a produção de anticorpos anti-nucleares que, por sua vez, conduzem à formação de complexos imunes e lesão tecidular pelos linfócitos T. Estímulos hormonais e ambientais podem agravar esses processos em diferentes níveis.<sup>44</sup>

## 6.2. MECANISMOS PATOGENICOS INTRARENAIS DA NEFRITE LÚPICA

### 6.2.1. Imunopatologia Renal Mediada por Complexos Imunes

A ativação de células B auto-reativas explica a produção de auto-anticorpos policlonais que conduz aos padrões de imunofluorescência característicos da NL, com depósitos glomerulares predominantemente de IgG mas contendo também IgA, IgM, C3 e C1q, o denominado padrão “full-house”. Os complexos imunes podem formar depósitos mesangiais, subendoteliais, subepiteliais ou em espaços capilares peritubulares, dependendo da qualidade dos auto-anticorpos, da duração e severidade da NL.<sup>25,29,44,45</sup>

O conceito tradicional de que os complexos imunes em circulação no LES se depositam passivamente no rim foi contestada pelos mais recentes dados.<sup>1,15,35,44,53</sup> No entanto, a forma como os auto-anticorpos anti-cromatina levam à lesão renal é ainda controversa. Um modelo propõe que os auto-anticorpos anti-cromatina iniciam a inflamação através de reações cruzadas com autoantígenos glomerulares intrínsecos, tais como  $\alpha$ -actinina, componentes da matriz extracelular, estruturas da superfície celular e entactina. Outro modelo sugere que existe deposição glomerular de complexos imunes formados localmente por auto-anticorpos anti-cromatina e fragmentos extracelulares de cromatina presentes a nível glomerular e derivados de células renais apoptóticas.<sup>15,29,35,53</sup> Os dois modelos mencionados podem coexistir e existem dados a apoiar cada um deles. No entanto, as investigações mais recentes parecem apontar para a predominância de formação de complexos imunes a partir de fragmentos extracelulares de cromatina presentes a nível glomerular, possivelmente acompanhados de uma diminuição da função da DNase I a nível renal, permitindo o aumento da quantidade de cromatina no tufo glomerular.<sup>29,35,44,45</sup>

Além dos auto-anticorpos circulantes, também parece poder haver produção de auto-anticorpos locais nos rins de doentes com NL. Os linfócitos T e B formam agregados e, em alguns casos, centros germinativos no compartimento tubulointersticial. Nestes agregados, plasmócitos intersticiais parecem produzir anticorpos, sendo este um mecanismo que pode gerar auto-imunidade específica para o rim.<sup>53</sup>

A autoimunidade específica renal pode ser facilitada pela expressão intrarrenal de interferão- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ). As células dendríticas são a principal fonte de IFN $\alpha$  e a sua produção é induzida após a estimulação dos recetores TLR7 e TLR9 por ácidos nucleicos. Na NL, certas células dendríticas abandonam a circulação e acumulam-se nos rins, onde, possivelmente, podem interagir com os complexos imunes renais e aumentar

os níveis de IFN $\alpha$  localmente. O IFN $\alpha$  promove a maturação das células dendríticas convencionais em potentes células apresentadoras de antígenos, induz a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos e contribui para o desenvolvimento de linfócitos T auxiliares e memória. A sobreexpressão de citocinas por parte dos linfócitos T auxiliares, tais como IL10, IL12, IL18 e IFN $\gamma$ , está associada à ativação de macrófagos e produção de anticorpos que podem iniciar a via do complemento e Fc $\gamma$ R, amplificando o estado inflamatório renal. Linfócitos T auxiliares 17 (T<sub>H</sub>17) expressam a citocina pró-inflamatória IL17 que, para além de mediar a inflamação, pode diminuir o número de linfócitos T reguladores a nível intrarrenal, impedindo que estes atenuem a resposta imune, em especial a produção de auto-anticorpos.<sup>1,53</sup>

A deposição de complexos imunes intrarrenais, independentemente do mecanismo pelo qual ocorra, leva à ativação do complemento, que por sua vez desempenha várias funções patogénicas na NL. Por um lado, o défice de complemento reduz a opsonização e remoção de auto-antígenos “lúpicos” do espaço extracelular. Por outro, as frações C3a e C5a do complemento funcionam como quimiocinas induzindo o influxo de neutrófilos e macrófagos, contribuindo diretamente para a inflamação renal. Por fim, o complexo de ataque à membrana, resultado final de ambas as vias do complemento, provoca lesão celular direta.<sup>44,45</sup>

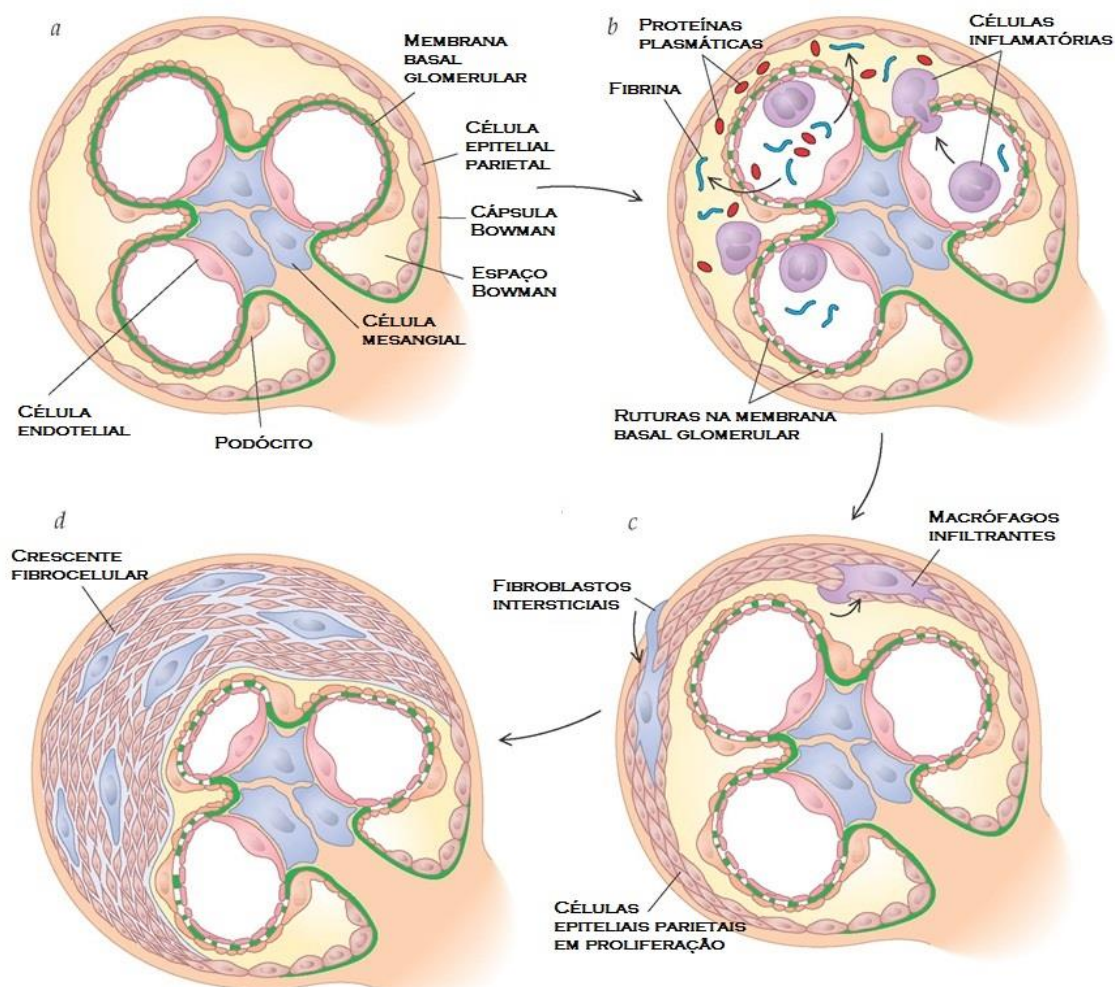
Desta forma, mediadores de inflamação como os leucócitos infiltrantes, o complemento e as citocinas derivadas de leucócitos e de células renais intrínsecas, interagem de forma a amplificar a inflamação e provocam lesão do parênquima renal com libertação local de antígenos através de apoptose e necrose. Estes antígenos, na presença de células dendríticas e linfócitos T e B que se infiltraram no rim e foram condicionados pelo IFN $\alpha$  e outras citocinas, podem conduzir à produção intrarrenal de auto-anticorpos específicos do rim. Esta auto-imunidade específica do órgão pode perpetuar a inflamação renal e facilitar futuras exacerbações da NL.<sup>15,44,53</sup>

### **6.2.2. Deficiente Reparação Tecidual e Progressão da Doença Renal Crónica**

A lesão das células renais desencadeia respostas reparadoras que contribuem para a patologia renal. A necrose glomerular focal é seguida por uma migração das células epiteliais parietais do glomérulo, que produzem matriz extracelular contribuindo para a glomeruloesclerose focal segmentar e progressão para glomeruloesclerose difusa. Durante este processo, as células parietais mantêm o seu fenótipo epitelial polarizado e



depositam matriz extracelular sobre os podócitos. Além disso, a formação de crescentes celulares glomerulares resulta da ativação de células epiteliais parietais que preenchem o espaço de Bowman por proliferação descoordenada. Este processo pode ser desencadeado por ruturas na membrana basal glomerular que permitem a passagem de plasma para o espaço de Bowman, onde componentes mitogénicos do plasma, como o fibrinogénio, estimulam a hiperproliferação das células epiteliais parietais. Em fases mais avançadas, as células epiteliais parietais perdem a sua polaridade e produzem matriz em toda a sua periferia, criando depósitos em forma de favo de mel no espaço de Bowman, que transformam os crescentes celulares em crescentes fibrocelulares com glomeruloesclerose e conduzem, em última análise, à fase terminal da NL - a classe VI (Figura 3).<sup>44</sup>



**Figura 1:** Ilustração dos acontecimentos que levam à formação de crescentes celulares. a) Glomérulo normal. b) Lesão glomerular leva a ruturas na membrana basal glomerular, resultando na c) proliferação de células epiteliais parietais e, finalmente, d) formação crescente fibrocelular.

(Adaptada de C Kurts, U Panzer, HJ Anders & AJ Rees: The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. Nature Reviews Immunology 13: 738–753, 2013)

### **6.2.3. A Síndrome Antifosfolípídica em Indivíduos com Nefrite Lúpica**

A SAF é definida pela associação de trombose arterial, trombose venosa de repetição e/ou perda fetal obstétrica com a presença de anticorpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina, anticorpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I). Esta síndrome pode ser primária ou secundária, em especial em associação com LES, e o rim parece ser um dos principais órgãos alvo em ambas as formas. A nefropatia da SAF pode manifestar-se clinicamente como uma nefropatia vascular, associando hipertensão, lesão renal aguda e/ou crônica e proteinúria subnefrótica. Os achados histológicos são caracterizados por uma microangiopatia trombótica – um processo oclusivo, associando trombozes agudas e lesões vasculares crônicas (hiperplasia fibrosa da íntima arterial, arteriosclerose e trombos organizados, com ou sem recanalização).<sup>5,30</sup> Julga-se que a frequência de indivíduos com LES com anticorpos anticardiolipina é de cerca de 70%, 30% têm anticoagulante lúpico e 20% apresentam manifestações clínicas de SAF. Parece provável que a nefrite resultante da SAF pode piorar o prognóstico desses indivíduos devido à sua associação com a hipertensão, creatininemia elevada e um aumento da fibrose intersticial.<sup>5,30,44</sup>



## 7. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DA NEFRITE LÚPICA

---

A doença renal no LES pode estar presente mesmo na ausência de sintomas ou pode apresentar-se de forma muito variada, desde proteinúria subnefrótica ou sedimento urinário ativo (hematúria microscópica, piúria ou cilindros celulares), a proteinúria nefrótica (com ou sem síndrome nefrótica) e síndrome nefrítica aguda/GN rapidamente progressiva, com rápida progressão da retenção azotada. Ocasionalmente, a manifestação inicial pode ser doença renal crônica ou hipertensão.<sup>2</sup>

A ampla gama de apresentações da NL não se correlaciona necessariamente com os achados histológicos. Num estudo retrospectivo de 21 indivíduos com LES e baixos níveis de proteinúria (<1 g/dia), após a realização de biópsia renal verificou-se a existência de NL proliferativa em 57% dos casos. Isto enfatiza a importância da biópsia renal, especialmente nos casos iniciais de doença renal com sorologia ativa para LES.<sup>2</sup>

A biópsia renal é o *gold standard* para o diagnóstico da NL.<sup>4,25,40,41</sup> Quando a imunofluorescência é positiva para IgG, IgA e IgM com C3 e C1q, constitui o padrão "full house" muito sugestivo de NL.<sup>25,44,45</sup> A biópsia renal fornece as informações essenciais para guiar as decisões terapêuticas, em função da classe histológica da NL. Por outro lado, permite, igualmente, avaliar a atividade e cronicidade das lesões a nível glomerular, tubulointersticial e vascular, fornecendo importantes informações prognósticas. A biópsia renal deve ser considerada em indivíduos com LES e proteinúria superior a 1 g/dia com ou sem sedimento urinário ativo, particularmente na presença de sorologia ativa para LES ou retenção azotada.<sup>2</sup> Alguns especialistas recomendam biópsia renal para limites inferiores de proteinúria (por exemplo, >0,5 g/dia) na presença simultânea de sedimento urinário ativo.<sup>25,40</sup>

Na NL refratária ao tratamento devem ser avaliadas outras possíveis causas para a persistência da proteinúria ou deterioração da função renal, tais como os efeitos colaterais dos medicamentos nefrotóxicos (por exemplo, os inibidores da calcineurina e AINEs), trombose da veia renal, infecções e hipertensão mal controlada. A repetição da biópsia renal deve ser considerada em indivíduos com persistência dos marcadores sorológicos e ausência de resposta terapêutica, pois fornece informações sobre: 1) transformação histológica das classes de NL e seu grau de atividade; e 2) extensão das alterações crônicas irreversíveis e sua progressão desde o início do tratamento imunossupressor. Estes dados podem ajudar a orientar futuras decisões terapêuticas.<sup>2</sup>

## 6. CLASSIFICAÇÃO DA NEFRITE LÚPICA

A NL é a forma mais comum de doença renal em indivíduos com LES mas uma variedade de outras nefropatias têm sido descritas, tais como a amiloidose renal, a glomeruloesclerose segmentar focal, a doença de lesão mínima, a glomerulonefrite necrotizante pauci-imune, a doença renal induzida por AINEs, as nefropatia por IgA e IgM e a doença da membrana basal fina.<sup>1,42</sup>

As alterações histológicas na NL são muito diversas, e vão desde um leve envolvimento mesangial, passando por formas proliferativas até atrofia tubular e fibrose intersticial, podendo incluir lesão endotelial, proliferação endocapilar e glomerulopatia membranosa, caracterizada pela lesão dos podócitos e lesão da parede capilar não proliferativa. É importante notar que várias combinações destas lesões podem coexistir. Consequentemente, houve várias tentativas de classificar a NL consoante o padrão histológico anormal mais predominante, primeiro pela OMS e, mais recentemente (2003), pela ISN/RPS. Ambos os sistemas de classificação focam-se exclusivamente na patologia glomerular; as lesões tubulointersticiais e vasculares não são incluídas, embora na classificação da ISN/RPS exista uma forte recomendação para relatar essas lesões. As mudanças mais importantes introduzidas pela ISN/RPS em comparação com a classificação OMS são: 1) classe I deixa de incluir a categoria "Normal", ou seja, a completa ausência de alterações renais observáveis por microscopia ótica, imunofluorescência e microscopia eletrônica é excluída; 2) diferenças qualitativas e quantitativas são introduzidas na distinção entre lesões da classe III e classe IV (lesões de classe III podem ser segmentares ou globais e quando  $\geq 50\%$  dos glomérulos apresentam lesões de NL é atribuída a classificação de classe IV); 3) classe IV é subdividida em Global e Segmentar; 4) em vez de subdividir a classe V em subgrupos de acordo com a presença simultânea ou ausência de lesões das classes II, III, IV, o uso de designações combinadas é incentivado na classificação da ISN/RPS (por exemplo, classe III e V ou classe IV e V).<sup>1</sup>

Atualmente, a classificação mais utilizada é a da ISN/RPS e consiste em 6 classes histológicas (Figuras 1 e 2), cada uma delas com uma clínica e prognóstico diferente:

**CLASSE I:** NL mesangial mínima com acumulação de escassos imunocomplexos mesangiais detetáveis por imunofluorescência e microscopia eletrônica, porém sem alterações à microscopia ótica.<sup>10,43</sup>

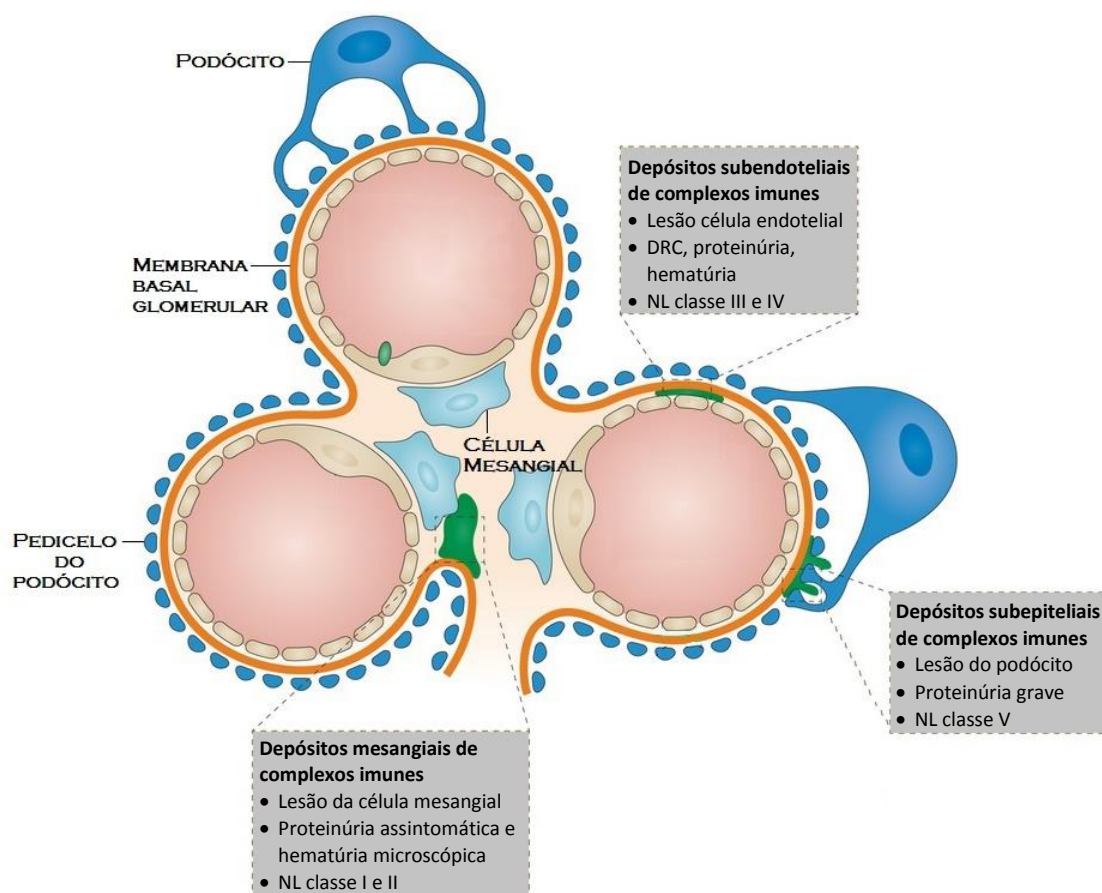
**CLASSE II:** NL proliferativa mesangial, isto é, qualquer grau de hiperplasia mesangial (acima de duas células mesangiais por espaço mesangial e matriz de volume não superior à soma dos diâmetros desses dois núcleos), associado a depósitos mesangiais à imunofluorescência ou à microscopia eletrônica. Admite-se a presença de escassos depósitos de imunocomplexos intramembranosos e mesmo subepiteliais em ansas capilares periféricas. No entanto, são condições de exclusão da classe os depósitos subepiteliais extensos e difusos, sinais de esclerose segmentar ou focal secundários a episódios proliferativos anteriores, necrose e crescentes celulares.

**CLASSE III:** NL focal, com envolvimento inferior a 50% dos glomérulos por lesões proliferativas endocapilares ou esclerose, associadas ou não a necrose e crescentes. Deve-se ainda fazer menção à presença de lesões ativas, crônicas ou a combinação delas, através das iniciais A, C e A/C, respetivamente.

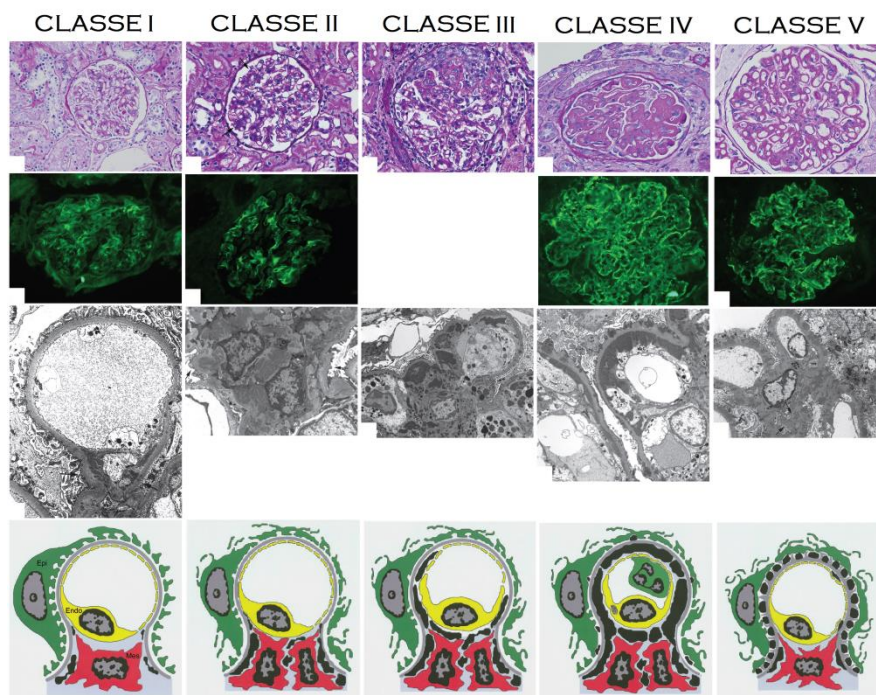
**CLASSE IV:** NL difusa, com envolvimento igual ou superior a 50% dos glomérulos amostrados. Está subdividida em *NL segmentar difusa* (classe IV-S), quando mais de 50% dos glomérulos afetados apresentam lesões segmentares e *NL global difusa* (classe IV-G), quando mais de 50% dos glomérulos afetados apresentam lesões globais. Além da referência ao padrão de distribuição das lesões, deve-se ainda fazer menção à presença de lesões ativas, crônicas ou a combinação delas, através das iniciais A, C e A/C, respetivamente.

**CLASSE V:** NL membranosa (NLM). O achado de depósitos subepiteliais segmentares/focais e/ou suas “sequelas” (vistas na microscopia eletrônica) também são válidos para a categorização das lesões como classe V. Além dos depósitos subepiteliais característicos, admite-se a associação destes a depósitos mesangiais e subendoteliais. Porém, o achado extenso de depósitos subendoteliais detetáveis à microscopia ótica levanta a possibilidade de classe V combinada às classes III ou IV, ou classe III ou IV puras, dependendo de sua distribuição. O diagnóstico das formas combinadas de NL (classes III ou IV mais classe V) requer o envolvimento por glomerulonefrite membranosa de pelo menos 50% da superfície capilar glomerular total na microscopia ótica ou na imunofluorescência.

**CLASSE VI:** NL com esclerose avançada. Observa-se mais de 90% de glomeruloesclerose global, atribuível a estádios crônicos terminais de classes III, IV ou V. Sinais de doença ativa não devem ser encontrados.<sup>43</sup>



**Figura 2:** Padrões glomerulares de lesão na nefrite lúpica. NL= nefrite lúpica, DRC= doença renal crônica. (Adaptada de C Kurts, U Panzer, HJ Anders & AJ Rees: The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. Nature Reviews Immunology 13: 738–753, 2013)



**Figura 3:** Comparação das alterações histológicas nas diferentes classes de nefrite lúpica. De cima para baixo: microscopia ótica; imunofluorescência; microscopia eletrônica; vista esquemática. (Adaptada de S Seshan & JC Jennette: Renal Disease in SLE. Arch Pathol Lab Med 133: 233–248, 2009)

## 8. TRATAMENTO

---

Os principais objetivos no tratamento da NL são conseguir uma resposta rápida e duradoura e minimizar as recidivas, com a menor toxicidade farmacológica possível. Como objetivo último, pretende-se evitar o desenvolvimento/atrasar a progressão da doença renal crónica, prevenir as comorbilidades e, desta forma, maximizar a qualidade de vida dos doentes com NL.<sup>25</sup> Naturalmente, a terapêutica indicada para a NL depende da gravidade da doença renal.

### 8.1. TERAPÊUTICAS NÃO-ESPECÍFICAS

O objetivo das terapêuticas não-específicas é retardar a progressão da doença renal e evitar comorbilidades como doenças cardiovasculares e complicações tromboembólicas. Todos os doentes necessitam de controlo da tensão arterial (dieta, perda peso, IECAs ou ARAs), correção da dislipidemia, cessação tabágica, evicção de nefrotóxicos e anticoagulação, nos casos de síndrome antifosfolipídica sintomática. Os indivíduos que necessitam de corticoterapia prolongada têm um alto risco de desenvolver osteopenia e osteoporose e devem receber tratamento preventivo com cálcio e vitamina D e agentes anti-reabsorção óssea.

A importância da modulação imunológica concomitante com hidroxiquina tem sido destacada por vários estudos recentemente publicados que revelam menores taxas de exacerbações renais, doença renal crónica estadio 5 e mortalidade nos indivíduos medicados com hidroxiquina. Assim, a menos que existam contra-indicações, é aconselhado que todos os indivíduos com NL de qualquer classe recebam hidroxiquina desde o início da terapêutica de indução.<sup>2,40,41</sup>

Os indivíduos com NL classe I e II geralmente têm um prognóstico muito bom e raramente necessitam de tratamento imunossupressor para a doença renal, sendo este guiado por outras manifestações extrarenais de LES. Desta forma, na maioria dos indivíduos com estas classes de NL, a doença renal é controlável apenas com terapêutica não-específica, nomeadamente a hidroxiquina (a todos os doentes sem contra-indicações) e IECAs/ARAs (nos doentes com proteinúria  $\geq 0,5\text{g/dia}$  ou hipertensão).<sup>1,18,30,40,41</sup>



## 8.2. TRATAMENTO DA CLASSE III E IV

Antes de 1970, a sobrevivência renal e dos indivíduos com NL proliferativa era muito baixa, na ordem dos 20-25%, tendo melhorado drasticamente com o uso de imunossupressão agressiva capaz de impedir a deterioração progressiva de função renal e, assim, minimizar a morbidade e mortalidade associadas.<sup>1,40,41</sup>

### 8.2.1. Terapêutica de indução

É habitual distinguir entre terapêutica de indução e de manutenção. Terapêutica de indução pode ser definida como um período de tratamento intensivo, com o objetivo de alcançar uma resposta clínica significativa e sustentada, na presença de doença ativa.

As definições de "resposta clínica significativa" são altamente variáveis, tornando muitas vezes impossível a comparação direta entre estudos publicados. As definições propostas pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e pela Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) estão resumidas na tabela 1.

	ACR	EULAR
<b>Resposta parcial / Resposta moderada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumento da TFG em 25% relativamente à TFG anormal estimada inicialmente</li> <li>▪ Redução de <math>\geq 50\%</math> da relação proteína:creatinina urinária para valores entre 0,2 e 2,0</li> <li>▪ Mudança de sedimento urinário ativo (<math>&gt;5</math> GV/CGA e <math>&gt;5</math> GB/CGA e/ou <math>\geq 1</math> cilindros celulares) para inativo (<math>\leq 5</math> GV/CGA e <math>\leq 5</math> GB/CGA e sem cilindros celulares)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proteinúria <math>\leq 0.5</math> g/dia</li> <li>▪ TFG normal (<math>&gt;90</math> mL/min) ou, se anteriormente anormal, recuperação para um nível estável <math>\geq 90\%</math> da TFG normal (<math>\geq 81</math> mL/min)</li> <li>▪ Sedimento urinário inativo (<math>\leq 5</math> GV/CGA e <math>\leq 5</math> GB/CGA [ou <math>&lt;10/\text{mm}^3</math> ou <math>&lt;10/\mu\text{L}</math>]) e sem cilindros celulares</li> </ul>
<b>Resposta completa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TFG estimada de <math>\geq 90</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> e Redução de <math>\geq 50\%</math> da relação proteína:creatinina urinária para valores <math>&lt;0,2</math> e sedimento urinário inativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proteinúria <math>\leq 0.2</math>g/dia</li> <li>▪ TFG normal (<math>&gt;90</math> mL/min) ou, se anteriormente anormal, recuperação para um nível estável <math>\geq 90\%</math> da TFG normal (<math>\geq 81</math> mL/min)</li> <li>▪ Sedimento urinário inativo (<math>\leq 5</math> GV/CGA e <math>\leq 5</math> GB/CGA [ou <math>&lt;10/\text{mm}^3</math> ou <math>&lt;10/\mu\text{L}</math>]) e sem cilindros celulares</li> </ul>
<b>Remissão</b>		Uma resposta sustentada de, pelo menos, 3-6 meses, mas não pode ser considerada como sendo uma remissão completa na ausência de uma biópsia
<b>Exacerbação</b>		Um aumento na atividade da doença que requer uma mudança ou o aumento da dose terapêutica
<b>Exacerbação proteinúrica</b>		Proteinúria persistente $>0,5$ - $1,0$ g/dia após uma resposta completa ou uma duplicação da proteinúria, com valores superiores a $1,0$ g/dia após uma resposta parcial
<b>Exacerbação nefrítica</b>		Aumento ou recorrência de sedimento urinário ativo (aumento da hematúria com ou sem reaparecimento de cilindros celulares) com ou sem um aumento concomitante da proteinúria
<b>Exacerbação nefrítica severa</b>		Recorrência de sedimento urinário ativo com um aumento $\geq 25\%$ da creatinina sérica

**Tabela 1:** Definições do Colégio Americano de Reumatologia e da Liga Europeia Contra o Reumatismo. TFG= Taxa de filtração glomerular; GV= Glóbulos vermelhos; GB= Glóbulos brancos; CGA= Campo de grande ampliação.<sup>1,13</sup>

A duração da terapêutica de indução é geralmente individualizada e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação à resposta clínica significativa. Isto depende da gravidade da doença, mas deve durar pelo menos três meses e deve ser estendida a pelo menos 6 meses nos casos de persistência da atividade da doença. Praticamente todos os regimes terapêuticos para a NL proliferativa utilizam na fase de indução doses semelhantes de corticosteróides: prednisona oral até 1mg/kg/dia que é reduzida para a dose mínima eficaz de acordo com a resposta clínica durante 6-12 meses; adicionalmente, a administração de metilprednisolona IV é amplamente usada no início do tratamento para casos mais severos de NL. Os corticosteróides são normalmente administrados em conjunto com outros agentes imunossuppressores, incluindo a CYC, MMF e AZA.<sup>18,41</sup>

### *Ciclofosfamida (CYC) como terapêutica de indução*

Estudos realizados entre 1970 e 1980 pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos EUA estabeleceram que a combinação de corticosteróides com CYC é superior à terapêutica com corticosteróides isoladamente na prevenção de recidivas e na preservação da função renal a longo prazo em indivíduos com NL.<sup>1,17,41,53</sup>

Na sequência destes estudos, durante vários anos o regime “padrão” para tratamento da NL consistiu em pulsos mensais de CYCIV durante 6 meses (0,5-1 g/m<sup>2</sup>), seguidos de pulsos trimestrais durante 2 anos, em combinação com 3 pulsos de 1g de metilprednisolona IV, seguidos de prednisolona oral (dose inicial de 0,5-1 mg/kg e reduzida posteriormente até uma dose de manutenção de 5-10 mg/dia). Embora este regime induza remissão e preserve a função renal na maioria dos indivíduos, está também associado a elevadas taxas de efeitos adversos que, por vezes, são graves. Assim, para minimizar a toxicidade, a dose deve ser ajustada à função renal. Especificamente, até 25% dos doentes apresentaram infeções graves e, em cerca de 17% dos indivíduos medicados com CYC oral (utilizada na NL em alternativa à CYCIV, na dose de 2-3 mg/kg/dia) verificou-se a ocorrência de cistite hemorrágica. Até 60% das mulheres com NL podem sofrer falência ovárica como consequência do tratamento com CYC. Há indícios de que a CYC oral acarreta um risco maior relativamente à CYCIV, possivelmente devido à maior dose cumulativa com a terapêutica oral mas, até ao momento, não existe evidência clara de que a eficácia da CYC oral diária difira significativamente dos pulsos de CYCIV. No entanto, uma vez que os estudos do NIH demonstraram um aumento do risco de cistite hemorrágica e falência ovárica prematura

na terapêutica com CYC oral, a maioria dos clínicos prefere optar pela terapêutica com CYCIV.<sup>1,16</sup>

Devido aos efeitos adversos associados aos pulsos de CYCIV e às altas doses de corticosteróides utilizadas no regime anterior, outros estudos foram realizados no intuito de pesquisar alternativas com eficácia semelhante e menor toxicidade. Neste sentido, duas abordagens foram investigadas: diminuição da dose de CYCIV e a substituição da CYCIV por outros imunossuppressores, quer apenas durante a manutenção, quer durante a indução e manutenção - sempre em conjunto com glucocorticóides.

O Estudo Europeu da Nefrite Lúpica (Euro-Lupus Trial) investigou se a dose de CYCIV, utilizada como terapêutica de indução poderia ser reduzida sem perda de eficácia, comparando um regime de dose elevada (6 pulsos mensais seguidos de 2 pulsos trimestrais; dose inicial 0,5 g/m<sup>2</sup> CYCIV, com possível aumento de 0,25g no pulso subsequente, até um máximo de 1,5g por pulso) com um regime de dose baixa (6 pulsos quinzenais 0,5g CYCIV); em ambos os grupos foi utilizada AZA como terapêutica de manutenção. Após 41 meses de seguimento, não se verificaram diferenças significativas entre o regime de dose baixa e o regime de dose elevada no que respeita às taxas de falência terapêutica, remissões e exacerbações. As infeções foram duas vezes mais frequentes no grupo de dose elevada, em comparação com o grupo de baixa dose mas esta diferença não atingiu significado estatístico. Resultados semelhantes foram obtidos após os 73 meses de seguimento, com o comprometimento da função renal a ser observado em taxas semelhantes nos dois grupos. Aos 10 anos não se encontrou diferença significativa entre o regime de dose baixa e o regime de dose elevada em relação à mortalidade, duplicação sustentada de creatininemia e doença renal crónica estadio 5.<sup>22,23</sup>

É preciso ter em consideração que a grande maioria das pessoas inscritas neste estudo eram de ascendência europeia, não havendo ainda estudos que comparem a dose alta e baixa de CYCIV em indivíduos de outras raças; portanto, pode não ser apropriado extrapolar estes resultados para outras populações.<sup>1,22,40</sup>

### ***Micofenolato mofetil (MMF) como terapêutica de indução***

Durante vários anos a CYCIV foi considerada o *gold standard* para a terapêutica de indução na NL. No entanto, o seu uso é limitado pelos efeitos adversos potencialmente graves, incluindo supressão da medula óssea, cistite hemorrágica, infeções oportunistas,



doenças malignas (sobretudo do foro hematológico) e insuficiência gonadal prematura.<sup>16,17,36</sup>

Os resultados de vários pequenos estudos asiáticos e americanos demonstraram que a eficácia do MMF como terapêutica de indução é, pelo menos, não inferior à da CYCIV. No entanto, estes resultados foram controversos, sobretudo devido ao pequeno número de ensaios realizados e à reduzida dimensão das amostras.<sup>17</sup>

Em 2005, um estudo multicêntrico norte-americano envolvendo 140 indivíduos com NL ativa (classes III/IV/V ou uma combinação destas), comparou o tratamento de indução com MMF oral (dose inicial de 1,0 g/dia, aumentada para 3,0 g/dia) e CYCIV mensal (0,5-1,0 g/m<sup>2</sup>); foi associado corticosteróide em ambos os grupos. Os seus resultados demonstraram a superioridade do MMF em relação à CYCIV como terapêutica de indução já que a taxa de remissão completa foi significativamente maior em doentes tratados com MMF quando comparados com os tratados com CYCIV (22,5% vs 5,8%; p=0,005). A frequência de infeções, em particular de infeções graves, foi maior no grupo de indução com CYCIV quando comparado com o grupo em que se utilizou o MMF; a ocorrência de leucopenia foi também mais frequente com a CYCIV do que com o MMF.<sup>1,36</sup>

Em 2009, um grande estudo multicêntrico internacional (ASPREVA/ALMS) englobando 370 indivíduos com NL ativa (classes III/IV/V ou uma combinação destas), comparou o tratamento de indução com MMF oral (3,0 g/dia) e CYCIV mensal (0,5-1,0 g/m<sup>2</sup>) durante 6 meses; foi associado corticosteróide em ambos os grupos. Neste estudo não se demonstrou a superioridade do MMF em relação à CYCIV, uma vez que não se registaram diferenças estatisticamente significativas no que se refere às taxas de resposta ao tratamento, infeções, outros efeitos adversos ou mortalidade, nem redução da relação proteína:creatinina urinária ou da creatininemia.<sup>1,17,41</sup>

Algumas das discrepâncias nos resultados, tanto no que respeita à eficácia como à toxicidade do MMF em comparação com a CYCIV, podem dever-se a diferenças raciais nos participantes do estudo. O estudo multicêntrico norte-americano incluiu uma alta proporção de indivíduos de raça negra (57%) e hispânicos (20%) mas menos de ascendência europeia (17%) e asiáticos (6%), ao passo que o estudo ALMS incluiu cerca de 40% europeus, 33% asiáticos e 27% de "outros" indivíduos (a maioria eram africanos, hispânicos e de ascendência mista). Há crescente evidência de que os indivíduos afro-americanos e hispânicos respondem pior ao tratamento com CYCIV

quando comparados com indivíduos de ascendência europeia. As diferenças mais marcantes vieram do próprio estudo ALMS, onde a CYCIV foi significativamente menos eficaz na obtenção de uma resposta ao tratamento em comparação com o MMF em indivíduos cuja raça foi classificada como "outros" (39% vs 60%;  $p=0,03$ ). As respostas ao tratamento com CYCIV e MMF foram semelhantes em asiáticos (64% vs 53%;  $p=0,24$ ) e europeus (54 vs 56%;  $p=0,83$ ). Curiosamente, os asiáticos toleraram menos o MMF e retiraram-se com mais frequência devido aos seus efeitos adversos, quando comparados com outros grupos étnicos. Note-se que a dose alvo de MMF no estudo ALMS foi 3 g/dia (em doses divididas) e a dose média foi de 2,6 g/dia, enquanto estudos anteriores em populações asiáticas, utilizando doses de 1-2 g/dia, mostraram uma notável eficácia e poucos indivíduos abandonaram devido a efeitos adversos.<sup>1,17</sup>

As características dos principais estudos de terapêutica de indução com MMF e CYC encontram-se expressas na tabela 2.

	n	CLASSE	Raça	Objetivos	Duração	Conclusões
Multicêntrico EUA	140	OMS III: 16% IV: 54% V: 19% III/IV+V: 11%	Afric: 57% Hisp: 20% Cauc: 17% Asia: 6%	Demonstrar não inferioridade do MMF em relação à CYCIV	6 meses	MMF > CYCIV
ALMS (indução)	370	ISN/RPS III±V: 16% IV±V: 68% V: 16%	Cauc: 40% Asia: 33% Outras: 27%	Demonstrar superioridade do MMF em relação à CYCIV	6 meses	MMF ≈ CYCIV

**Tabela 2:** Características dos estudos comparando MMF oral e CYCIV como terapêutica de indução na NL. OMS= Organização Mundial de Saúde; ISN/RPS= *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*; MMF= micofenolato de mofetil; CYCIV= Ciclofosfamida intravenosa.

Duas metanálises realizadas em 2010 e 2012 abordaram a eficácia e segurança do MMF e CYCIV como terapêutica de indução na NL e, enquanto a primeira considerou não haver diferenças significativas entre os dois tratamentos, a segunda concluiu que o MMF era superior à CYCIV por aumentar as respostas renais completas, diminuir o número de pessoas com doença renal crónica estadio 5 ou morte e ter menos efeitos adversos.<sup>7,10</sup>

Até à data, as opiniões dividem-se relativamente ao melhor fármaco para a terapêutica de indução na NL, sendo que as principais *guidelines* (ACR, KDIGO e EULAR/ERA-EDTA) consideram tanto o MMF como a CYCIV como opções válidas que podem ser selecionadas tendo em consideração fatores étnicos, reprodutivos e de gravidade da NL.<sup>30,40,41</sup> Por exemplo, no caso do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) as

*guidelines* para o tratamento de indução na NL classe III e IV, consideram a CYCIV e o MMF como equivalentes, mas recomenda o uso de MMF como agente de primeira linha nos indivíduos de raça negra e hispânicos. Para asiáticos, a dose diária total de MMF não deve exceder 2 g, enquanto que uma dose alvo de 3 g/dia é recomendada para não-asiáticos.<sup>40</sup> No caso da KDIGO, apesar de haver uma recomendação para a utilização tanto da CYC como do MMF no tratamento de indução, é referido que, após 3 anos de seguimento do estudo ASPREVA/ALMS, se verificou tendência (embora não significativa) para uma taxa de recidiva maior no grupo que recebeu MMF como terapêutica de indução.<sup>41</sup>

### **8.2.2. Terapêutica de manutenção**

A terapêutica de manutenção pode ser definida como um período de tratamento menos intensivo, após um período de indução que alcançou uma resposta parcial ou completa, com o objetivo de manter o indivíduo livre de doença ativa. Note-se, no entanto, que o tempo médio para atingir a remissão é de aproximadamente 10 meses, o que significa que não é incomum as respostas clínicas significativas ocorrerem somente durante a terapêutica de manutenção. Portanto, a distinção entre a indução e a manutenção é de algum modo arbitrário, exceto para a intensidade do regime terapêutico.<sup>1,41</sup>

#### ***MMF ou AZA como terapêutica de manutenção***

Os estudos do NIH estabeleceram que a terapêutica de longo prazo, para além do período de indução com CYC, aumentava a sobrevida renal em doentes com NL proliferativa. No entanto, estes regimes têm efeitos adversos consideráveis em termos de fertilidade, risco de infeções e risco a longo prazo de tumores vesicais, hematológicos e outros.<sup>24,27</sup>

Em 2004, um estudo monocêntrico norte-americano comparou pulsos trimestrais de CYCIV, MMF e AZA como terapêutica de manutenção para a NL proliferativa.<sup>27</sup> Após indução com CYCIV (0,5-1,0 g/m<sup>2</sup>; máximo de 7 pulsos mensais) associada a corticosteróides, os 59 doentes foram aleatoriamente distribuídos pelos 3 grupos: CYCIV (0,5-1,0 g/m<sup>2</sup> cada 3 meses), AZA oral (1,0-3,0 mg/kg/dia) ou MMF oral (0,5-3,0 g/dia conforme tolerado); todos os indivíduos receberam prednisona oral (até 0,5 mg/kg/dia) como parte da terapêutica imunossupressora de manutenção. Nos indivíduos que receberam MMF verificou-se uma taxa significativamente mais baixa de morte ou doença renal crónica estadio 5 (p=0,05) e foram significativamente mais propensos a

permanecer livre de recidivas ( $p=0,02$ ) quando comparados com os indivíduos tratados com pulsos trimestrais de CYCIV. Os resultados foram semelhantes para o grupo AZA em comparação com a CYCIV no que respeita à diminuição da taxa de morte ou doença renal crônica estágio 5 ( $p=0,009$ ), enquanto a permanência livre de recidivas foi apenas marginalmente superior ( $p=0,12$ ). A taxa de hospitalizações, a frequência global de infecções e de infecções graves, e a incidência de amenorreia, náuseas e vômitos foram significativamente maiores no grupo da CYCIV em comparação com os outros dois grupos.<sup>1,24,27,41,40</sup> Assim, este importante estudo demonstrou a eficácia das terapêuticas de manutenção orais no tratamento da NL, com melhor perfil de segurança em comparação com CYCIV. Para muitos clínicos, este estudo rapidamente relegou o papel da CYCIV para a terapêutica de indução na NL.<sup>24,25</sup>

A comparação direta entre AZA e MMF, como terapêutica de manutenção, obteve resultados um pouco inconsistentes. Em 2010 foram publicados os resultados do estudo MAINTAIN, no qual os indivíduos participantes, após serem submetidos à terapêutica de indução (6 pulsos de 0,5g CYCIV cada duas semanas, em associação com corticosteróides), foram divididos aleatoriamente em dois grupos de terapêutica de manutenção: um grupo recebeu MMF (dose alvo 2,0g/dia) e o outro AZA (dose alvo 2,0mg/kg/dia). Após três anos de seguimento os dois regimes de tratamento mostraram resultados muito semelhantes (remissão renal e recidivas). A frequência de efeitos adversos não diferiu significativamente entre os dois grupos, exceto para a leucopenia e outras citopenias, que foram mais frequentes durante o tratamento com AZA ( $p=0,03$ ). Desta forma, o estudo MAINTAIN concluiu que a AZA e o MMF eram equivalentes no tratamento de manutenção da NL proliferativa.

Em 2011, o estudo ALMS publicou os seus resultados referentes à terapêutica de manutenção para a NL proliferativa, após um seguimento de três anos. Como mencionado anteriormente, este estudo iniciou-se com a comparação entre MMF oral (3,0 g/dia) e CYCIV mensal (0,5-1,0 g/m<sup>2</sup>) como terapêutica de indução, sendo que, posteriormente, uma parte dos indivíduos foram distribuídos aleatoriamente por dois grupos para estudo da terapêutica de manutenção: um grupo recebeu MMF (dose alvo 2,0 g/dia) e o outro AZA (dose alvo 2,0 mg/kg/dia). Nas suas conclusões, o estudo ALMS refere ter ficado demonstrado que, independentemente da terapêutica de indução, a taxa de falha no tratamento (definida como recidiva renal, necessidade de terapêutica de resgate, duplicação da creatinemia ou doença renal estágio 5) foi

significativamente maior na AZA em comparação com o MMF (32% vs 16%,  $p=0,003$ ). A superioridade do MMF foi independente da raça, sexo ou região.<sup>1,24,25,28,34</sup>

Apesar das diferenças, os estudos MAINTAIN e ALMS demonstram que a terapia de manutenção com MMF ou AZA é, em geral, bem tolerada e obtém excelentes resultados na maioria dos doentes após 3-4 anos de seguimento. Um dado importante é que uma duração prolongada da terapêutica de manutenção é bem tolerada, pelo menos ao longo de um período de 3-4 anos, e pode, por conseguinte, proporcionar um longo período de proteção de recorrência da doença. A escolha entre estes dois fármacos não se aplica a doentes que pretendam engravidar ou estejam grávidas, uma vez que o MMF está absolutamente contraindicado devido aos seus efeitos teratogénicos, enquanto a AZA está associada a um risco relativamente baixo de anomalias fetais e pode ser utilizada como agente poupador de esteróides na NL ativa durante a gravidez.<sup>1,24,28,34</sup>

As características dos principais estudos sobre terapêutica de manutenção na NL encontram-se expressas na tabela 3.

	n	CLASSE	Raça	Objetivos	Duração	Conclusões
Monocêntrico EUA	59	OMS III: 20% IV: 78% Vb: 2%	Hisp: 49% Afric: 46% Cauc: 5%	Comparar segurança e eficácia de MMF, CYCIV e AZA	28 meses	MMF/AZA > CYCIV
MAINTAIN	105	OMS III: 31% IV: 58% Vc/Vd: 11%	Cauc: 79% Afric: 12% Asia: 9%	Demonstrar superioridade do MMF em relação à AZA na prevenção exacerbações	48 meses	MMF ≈ AZA
ALMS (manutenção)	227	ISN/RPS III±V: 13% IV±V: 72% V: 15%	Cauc: 44% Asia: 33% Afric: 10% Outras: 13%	Demonstrar superioridade do MMF em relação à AZA no prolongamento do tempo até falha do tto	36 meses	MMF > AZA

**Tabela 3:** Características dos estudos sobre terapêutica de manutenção na NL. OMS= Organização Mundial de Saúde; ISN/RPS= *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*; MMF= micofenolato de mofetil; CYCIV= Ciclofosfamida intravenosa; AZA= Azatioprina

Em relação à duração da terapêutica de manutenção na NL proliferativa, todas as *guidelines* consultadas (ACR, KDIGO e EULAR/ERA-EDTA) referem não existir dados suficientes para informarem os clínicos sobre a melhor forma de diminuir ou suspender o tratamento. De modo geral, é sugerido que esta decisão deve ser individualizada e que as doses dos fármacos podem ser diminuídas após o indivíduo permanecer em remissão durante um período de tempo considerável (1 ano segundo a KDIGO). Vários estudos realizados mencionam durações da terapêutica de manutenção entre 3,5-5 anos.<sup>25,30,40,41</sup>

### *Inibidores da Calcineurina (Tacrolimus e Ciclosporina A)*

Alguns dados sugerem que o tacrolimus pode ser eficaz na terapêutica de indução em doentes com NL proliferativa<sup>1,2,33</sup>. Uma recente metanálise comparou os inibidores da calcineurina com a CYCIV, tendo concluído que a ciclosporina A e, especialmente, o tacrolimus, podem ser uma alternativa razoável como terapêutica de indução, apresentando uma melhor resposta terapêutica geral e menos efeitos adversos.<sup>33</sup>

Um estudo envolvendo 75 indivíduos com NL proliferativa comparou a ciclosporina A e a AZA como terapêutica de manutenção administrada durante dois anos, seguidos de quatro anos de monitorização, tendo considerado que ambos os fármacos eram igualmente eficazes, embora não aconselhasse a utilização da ciclosporina A durante longos períodos devido à sua nefrotoxicidade. A ciclosporina A foi considerada como uma possível alternativa terapêutica em doentes com proteinúria grave devido ao seu efeito direto sobre os podócitos, conferindo-lhe propriedades antiproteinúricas.<sup>49</sup>

No entanto, a escassez de estudo robustos e o perfil de efeitos adversos dos inibidores da calcineurina (nefrotoxicidade, hiperlipidemia, hipertensão)<sup>2,25,49</sup> retiram estes fármacos da primeira linha da terapêutica de indução ou manutenção da NL.<sup>1,25</sup> As *guidelines* da KDIGO mencionam os inibidores da calcineurina nos casos de NL refratária.<sup>41</sup>

### **8.3. TRATAMENTO DA CLASSE V**

A NL de Classe V ou NLM ocorre frequentemente em combinação com lesões proliferativas e, nestes casos, exige o mesmo tratamento que para as lesões de classe III ou IV isoladas. A terapêutica para os casos de NLM pura permanece ainda controversa, pois o declínio da função renal é mais lento em comparação com as classes III ou IV e o prognóstico a longo prazo é considerado mais favorável. Desta forma, na NLM com proteinúria subnefrótica alguns autores recomendam apenas o uso de fármacos antiproteinúricos e anti-hipertensores (como os IECAs ou ARAs).<sup>41</sup> É geralmente aceite que doentes com proteinúria nefrótica requerem a associação de corticosteróides com outros imunossupressores.<sup>3,30,32,40,41</sup>

Num ensaio clínico de Austin *et al*, 42 indivíduos com NLM de alto risco foram randomizados em três grupos: 1) Ciclosporina A durante 11 meses (associada a prednisona em dias alternados); 2) CYCIV mensal durante seis meses (associada a prednisona em dias alternados); 3) Prednisona oral em dias alternados (grupo controlo).

Após 1 ano, a probabilidade cumulativa de remissão foi de 27% com prednisona, 60% com CYCIV e 83% com Ciclosporina A. A recidiva da síndrome nefrótica ocorreu mais frequentemente após a suspensão da Ciclosporina A, quando comparada com a CYCIV.<sup>50</sup> Em 2010, Radhakrishnan *et al* publicaram a análise dos dados referentes a 65 indivíduos com NLM pura. Destes, 33 receberam MMF e 32 receberam CYCIV como terapêutica de indução durante 24 semanas. No final da análise concluíram que não se verificaram diferenças significativas entre os dois fármacos em relação a alterações da proteinúria e creatininemia. No entanto, é preciso ter em consideração que esta análise considerou apenas um período de seis meses.<sup>32</sup> Outros pequenos estudos analisaram a utilização de outros fármacos, embora seja claro que, até à data, existem poucos estudos que fundamentem robustamente qual a melhor terapêutica a utilizar.

Globalmente, para a NLM pura com proteinúria nefrótica, as *guidelines* recomendam a utilização de corticosteróides associados a MMF, embora se considere também a utilização de CYCIV, AZA e inibidores da calcineurina como alternativas ao MMF.<sup>30,40,41</sup>

#### 8.4. NOVAS OPÇÕES DE TRATAMENTO

O padrão atual de tratamento não é o ideal e novos agentes têm sido desenvolvidos que visam mecanismos específicos envolvidos na patogénese da NL, tanto na vertente anti-inflamatória (laquinimod, eculizimab, tocilizumab) como na vertente autoimunitária (rontalizumab, rituximab, belimumab, abatacept). Em geral, os resultados dos ensaios clínicos concluídos até à data têm sido pouco encorajadores, embora estejam em curso e em preparação vários outros estudos.<sup>53</sup>

Neste capítulo serão abordados alguns dos novos fármacos em fase de estudo mais avançada (tabela 4).

FÁRMACO	TIPO	ALVO	ESTUDOS
Rituximab	Anticorpo monoclonal	CD20 (linfócitos B)	Fase 3
Belimumab	Anticorpo monoclonal	BLyS (linfócitos B)	Fase 3
Abatacept	CTLA4-Ig	Interação CTLA4-B7	Fase 3
Laquinimod	Pequena molécula	Inflamação	Fase 2
Anti-TWEAK	Anticorpo monoclonal	TWEAK	Fase 2

**Tabela 4:** Novas opções terapêuticas para a nefrite lúpica.



#### 8.4.1. Rituximab

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, que depleta os precursores de linfócitos B e os linfócitos B maduros, uma vez que expressam o CD20 na sua superfície celular. Desta forma, pretende-se diminuir a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos e assim reduzir a produção de auto-anticorpos.<sup>1,13,48</sup> O estudo clínico LUNAR examinou os efeitos do tratamento com rituximab, em comparação com placebo, ambos em associação com MMF e corticosteróides, em doentes com diagnóstico recente de NL proliferativa. No final do estudo, a taxa de resposta foi pequena e não atingiu significado estatístico.

O rituximab tem um perfil de tolerância e segurança satisfatório. Os efeitos secundários mais frequentes são as infeções por microrganismos comuns que geralmente são autolimitadas ou respondem bem à terapêutica convencional. Outro estudo clínico (EXPLORER) chegou a conclusões semelhantes.

Apesar de o rituximab poder não ser mais eficaz do que o tratamento padrão, alguns autores sugerem que o rituximab pode ter um lugar no tratamento de doentes com NL refratária.<sup>1,2,13,25</sup> Dois novos estudos (RING e RITUXILUP) estão a decorrer, com o intuito de melhor avaliar o papel do rituximab no tratamento da NL.

As *guidelines* do ACR, KDIGO e EULAR/ERA-EDTA referem que o rituximab pode ser usado em doentes refratários à terapêutica de indução com MMF ou CYCIV.<sup>30,40,41</sup>

#### 8.4.2. Belimumab

O belimumab representa o primeiro novo medicamento aprovado para o tratamento do LES nas últimas décadas, tanto por parte da *Food and Drug Administration* (FDA) como pela Agência Europeia do Medicamento.<sup>1</sup> É um anticorpo IgG1 monoclonal totalmente humanizado contra a proteína estimuladora de linfócitos B (BLyS), também conhecida como fator de ativação das células B (BAFF) ou ainda TNFSF13B. A BLyS é uma citocina da família dos *tumor necrosis factor* (TNF) que estimula a produção de anticorpos e fornece sinais de maturação e sobrevivência aos linfócitos B.<sup>13</sup>

A inibição da BLyS pelo belimumab resulta na redução em circulação de subtipos de linfócitos B CD20<sup>+</sup>. Os ensaios clínicos existentes demonstraram que o belimumab pode ser eficaz no tratamento de doentes com LES ativo, conduzindo à redução da atividade da doença e das recidivas graves, mas excluíram especificamente os indivíduos com NL ativa grave.<sup>1</sup> Uma análise *post-hoc* de um destes ensaios (BLISS) analisou os resultados em indivíduos com LES e algum grau de envolvimento renal de base, tendo concluído



que o belimumab pode também ser benéfico na NL quando associado à terapêutica com MMF e corticósteroides.<sup>46</sup> Está a decorrer um estudo clínico para avaliar o papel do Belimumab especificamente nos doentes com LN. Outros dois novos estudos pretendem avaliar a ação conjunta do Rituximab e Belimumab na LN.

De momento não existe referência a este fármaco nas *guidelines* mais recentes.

#### **8.4.3. Abatacept**

O Abatacept, também denominado CTLA4-Ig, é um modulador da co-estimulação dos linfócitos T. Foi recentemente testado em dois grandes ensaios clínicos controlados e randomizados (ACCESS e BMS) como fármaco *add-on* das terapêuticas padrão, tanto com CYC em dose baixa como com MMF. No entanto, o Abatacept não melhorou as taxas de resposta renal completa em qualquer um dos ensaios.<sup>25,53</sup> Análises *post hoc* indicam que houve falhas no desenho do estudo BMS, estando em fase de recrutamento um novo ensaio clínico para melhor avaliar as potencialidades terapêuticas deste fármaco.

#### **8.4.4. Anti-TWEAK**

O *TNF-related weak inducer of apoptosis* (TWEAK) é expresso em baixos níveis nos rins de indivíduos saudáveis. Em doentes com NL a expressão do TWEAK encontra-se aumentada e ativa a via NL- $\kappa$ B nas células renais tubulares, induzindo a expressão de várias citocinas e quimiocinas que promovem a proliferação, inflamação e apoptose das células renais tubulares.

Encontra-se a decorrer um estudo para avaliar o possível papel de um anticorpo monoclonal anti-TWEAK (BIIB023) no tratamento da NL.<sup>53</sup>

#### **8.4.5. Laquinimod**

Laquinimod é um agente com ação anti-inflamatória que parece reduzir a expressão de citocinas e fatores de transcrição pró-inflamatórios. Um estudo recente mostrou efeitos positivos sobre a função renal em indivíduos com LN (aumento da TFG estimada e diminuição da proteinúria), embora o número de participantes fosse insuficiente para obter significância estatística (n=46). Está em preparação um estudo de maior dimensão para confirmar a sua eficácia e segurança na NL.<sup>53</sup>

### 8.5. TERAPÊUTICA EM CRIANÇAS E GRÁVIDAS

Não existem estudos robustos sobre o tratamento da NL na idade pediátrica pelo que o tratamento é extrapolado a partir das evidências obtidas nos adultos. Assim, as recomendações são de que as crianças recebam as mesmas terapêuticas que os adultos com NL, sendo as dosagens adaptadas ao peso e à TFG.<sup>30,41</sup> No caso da CYC é importante ter em consideração, para além de outros efeitos adversos, o risco de infertilidade decorrente de falência gonadal.

Alguns estudos indicam haver um aumento do risco de recidivas durante a gravidez mas especialmente nas primeiras semanas do puerpério. É recomendável o adiamento da gravidez até que seja atingida uma remissão completa. Se tal não for possível, os fármacos a utilizar incluem a hidroxicloroquina e, quando necessário, doses baixas de prednisona, azatioprina e/ou inibidores da calcineurina. A administração de ácido acetilsalicílico deve ser considerada para reduzir o risco de pré-eclâmpsia.<sup>30</sup>

## 9. MONITORIZAÇÃO E BIOMARCADORES

Os doentes devem ser monitorizados quanto à sua massa corporal, pressão arterial, creatininemia e TFG estimada, proteinúria, sedimento urinário, níveis séricos de complemento (C3 e C4), anticorpos anti-DNAs e valores do hemograma (Tabela 5). Com isto pretende-se definir a atividade da doença e avaliar a resposta ao tratamento, apesar do valor preditivo individual destes parâmetros ser modesto. A repetição da biópsia renal fornece informação prognóstica adicional e pode auxiliar nas decisões terapêuticas em indivíduos com exacerbações após resposta renal completa ou na doença refratária.<sup>30,40</sup>

	PA	Urina tipo II	Razão Proteína/Creatinina urinária	Creatininemia	C3/C4 séricos	Anticorpos anti-DNAs
NL ativa no início do tratamento	1	1	1	1	2	3
NL ativa anterior mas não atual	2	3	3	3	3	6
Grávida com NL ativa no início do tratamento	1	1	1	1	1	1
Grávida com NL ativa anterior mas não atual	1	1	3	3	3	3
Sem NL anterior ou atual	3	6	6	6	6	6

**Tabela 5:** Monitorização recomendada na NL; os valores correspondem aos intervalos mensais mínimos recomendados nos quais os testes laboratoriais indicados devem ser realizados nos cenários de NL apresentados na coluna da esquerda.<sup>40</sup>

Seria bastante útil o uso biomarcadores que pudessem evitar a realização de biópsias (em particular de biópsias repetidas), permitissem avaliar a atividade da NL e que auxiliassem na previsão/diagnóstico precoce das exacerbações e recidivas. Os marcadores convencionais referidos anteriormente, apesar de serem uteis clinicamente, têm uma correlação imperfeita com a atividade da NL e a sua sensibilidade e especificidade é muito variável, dependendo das técnicas laboratoriais utilizadas. Foram investigados vários compostos plasmáticos e urinários para determinar o seu potencial uso como biomarcadores, sendo que a ideia geral é de que os compostos urinários tendem a refletir melhor as lesões renais, possivelmente por serem os produtos diretos ou a consequência da inflamação ou lesão renal. Os compostos urinários estudados incluem moléculas de adesão, citocinas, quimiocinas e seus recetores, incluindo VCAM-1, P-selectina, IL-6, IP-10, RANTES, MCP-1, CXCL16, CX3CL1, TWEAK e TNFR1. Além disso, abordagens da proteômica identificaram uma série de outras proteínas urinárias que estão associados à NL, incluindo a transferrina, ceruloplasmina,

hepcidina 20, hepcidina 25,  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida, prostaglandina D-sintase do tipo lipocalina e a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL). Em particular, o segundo grupo de proteínas (não relacionadas com a imunidade) contém alguns dos candidatos mais promissores para a previsão de exacerbações renais. Contudo, é improvável que um único biomarcador possa ter sensibilidade e especificidade suficientes para determinar o diagnóstico, a atividade, a resposta ao tratamento ou o prognóstico da NL, pelo que as futuras pesquisas dever-se-iam focar numa combinação entre novos marcadores e parâmetros clínicos convencionais.<sup>1,14,21</sup>

## **10. FALHAS NA TERAPÊUTICA**

---

### **REMISSÃO E EXACERBAÇÕES**

A proporção de doentes com NL proliferativa que, eventualmente, atingem uma remissão parcial ou completa varia entre 60-90%, e proporções semelhantes de resposta foram relatadas em indivíduos com NLM.<sup>1</sup> Uma proporção substancial dos doentes não atinge uma remissão total antes dos 12 meses de tratamento, sendo que o tempo médio para a remissão varia de 10 a 16 meses após o início da terapêutica.<sup>1,11</sup>

As recidivas, mesmo em indivíduos que atingiram uma resposta clínica completa, são comuns. Infelizmente, as taxas de recidiva são muitas vezes relatadas como a proporção de indivíduos que experimentam uma exacerbação renal, o que torna a comparação difícil devido a diferentes tempos de acompanhamento durante os vários estudos. No entanto, parece que pelo menos 35% dos doentes com NL proliferativa acabará por ter uma exacerbação, enquanto que na NLM a incidência relatada de recidivas é apenas ligeiramente inferior.<sup>1,3,25</sup> Os fatores de pior prognóstico incluem o acesso limitado a cuidados de saúde, baixo estatuto socioeconómico, falta de adesão ao tratamento, raça negra e ausência de resposta à terapêutica inicial.<sup>3</sup>

## 11. PROGNÓSTICO DA NEFRITE LÚPICA

A NL apresenta significativa morbidade e mortalidade. A sobrevida global dos indivíduos com LES é aproximadamente 95% aos 5 anos e 92% aos 10 anos; a presença de NL reduz a sobrevida para aproximadamente 88% aos 10 anos, sendo esta redução ainda mais acentuada nos afro-americanos.<sup>40</sup> O risco de doença renal crônica estágio 5 é particularmente elevado em doentes com glomerulonefrite proliferativa difusa, afetando 11-33% dos indivíduos aos 5 anos.<sup>1,2</sup>

A doença renal refratária à terapêutica imunossupressora é um importante fator de risco para a futura deterioração da função renal. Outros fatores prognósticos desfavoráveis na NL incluem raça negra<sup>1</sup>, início da doença na infância ou adolescência, sexo masculino, presença de síndrome antifosfolipídica<sup>37</sup>, crescentes celulares, necrose fibrinóide, depósitos subendoteliais, cicatrizes glomerulares, atrofia tubular e fibrose intersticial, alteração da função renal na apresentação, hipertensão persistente, hipocomplementemia e hematócrito baixo, além de atraso no início do tratamento devido ao acesso limitado a cuidados de saúde e fraca adesão à terapêutica.<sup>2,11</sup> Num estudo realizado na África do Sul, 105 indivíduos com NL comprovada por biópsia renal foram seguidos entre 1995 e 2007, tendo-se registado uma taxa de sobrevivência aos 5 e 10 anos de 54% e 41%, respetivamente, sendo que os fracos resultados foram atribuídos ao acesso limitado a cuidados de saúde e consequente atraso no diagnóstico e início do tratamento.<sup>11</sup> Num outro estudo, constatou-se que os indivíduos com exacerbações da NL apresentavam uma probabilidade 27 vezes superior de duplicação da creatininemia aos 10 anos quando comparados com os indivíduos sem exacerbações.<sup>5</sup>

### PROGRESSÃO PARA DOENÇA RENAL CRÓNICA ESTADIO 5 E TERAPÊUTICA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL

Apesar do tratamento imunossupressor, 10 a 30% dos indivíduos com NL progridem para doença renal crônica estágio 5 nos primeiros 15 anos após o diagnóstico.<sup>2,4,8,18,30</sup> Nestes casos, as escolhas iniciais para a terapêutica de substituição da função renal incluem o transplante renal, a diálise peritoneal ou a hemodiálise. Os doentes com NL e doença renal crônica estágio 5 submetidos a transplante renal *pre-emptive* (i.e. realizado como terapêutica de substituição renal inicial) apresentam melhores taxas de sobrevida

do enxerto e do doente, quando comparados com os doentes submetidos a tratamento dialítico antes do transplante.<sup>1,8,38</sup>

Após transplante renal, a maioria dos estudos de grande escala demonstrou que a sobrevida renal e do doente é equivalente em indivíduos com doença renal crônica estadio V devido a NL em comparação com indivíduos com doença renal crônica estadio V devido a outras causas.<sup>1,8,30,38</sup> A recorrência da NL após o transplante renal varia entre 0 e 30% mas é rara a perda do enxerto devido a esta ocorrência.<sup>38</sup>

## 12. CONCLUSÃO

---

O conhecimento acerca da fisiopatologia e tratamento da NL evoluiu significativamente nas últimas décadas mas existem, ainda, pontos de interesse cujo aprofundamento podem trazer acrescidas vantagens para os indivíduos com NL. Como será facilmente compreensível, o melhor esclarecimento da fisiopatologia da NL poderá, no futuro, traduzir-se no desenvolvimento de terapêuticas mais direcionadas a alvos específicos e, presumivelmente, com menor potencial de efeitos adversos relativamente às terapêuticas convencionais.

Em relação ao prognóstico e detecção de exacerbações, novos potenciais biomarcadores têm sido sucessivamente apresentados de forma a possibilitar uma intervenção precoce e estratificar a gravidade da doença. Assim, neste ponto, talvez fosse preferível canalizar recursos para estudos clínicos prospectivos de larga escala que determinem o poder preditivo destas moléculas já conhecidas ao invés de continuar a procurar novas moléculas.

Apesar dos avanços significativos no tratamento da NL, uma proporção significativa dos doentes não respondem aos fármacos imunossupressores de primeira linha ou sofrem exacerbações da doença após ter sido alcançada a remissão inicial. No entanto, novas terapêuticas estão no horizonte, prometendo maior eficácia e menor toxicidade, em especial as que envolvem os linfócitos T, as vias de co-estimulação dos linfócitos B e as citocinas.

### **13. AGRADECIMENTOS**

---

Ao meu orientador de Mestrado, Dr. Mário Raimundo, pela sabedoria das suas orientações, pelo exemplar profissionalismo, por toda a dedicação e atenção despendida.

A todos os meus familiares, amigos e colegas que, de alguma forma, se envolveram e contribuíram para a minha realização académica, profissional e pessoal.

Obrigado.

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. Borchers A, Leibushor N, Naguwa S, Cheema G, Shoenfeld Y, Gershwin M. Lupus nephritis: A critical review. *Autoimmunity Reviews*. 2012;12(2):174-194. doi:10.1016/j.autrev.2012.08.018.
2. Mok C. Understanding lupus nephritis: diagnosis, management, and treatment options. *International Journal of Women's Health*. 2012;213. doi:10.2147/ijwh.s28034.
3. Zubair A, Frieri M. Lupus Nephritis: Review of the Literature. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(6):580-586. doi:10.1007/s11882-013-0394-4.
4. Web.a.ebscohost.com. Lupus nephritis. 2013. Available at: <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/delivery/printcitation?expand=&viewtype=standalone&vid=3&sid=57dcc099-a48c-4c5f-8acd-fedd087660e7%40sessionmgr4001&hid=4104&bdata=JnNpdGU9ZHluYW1lZC1saXZlJnNjb3BIPXNpdGU%3d#db=dme&AN=116436>. Acedido em 20 de julho de 2014.
5. Molino C, Fabbian F, Longhini C. Clinical approach to lupus nephritis: Recent advances. *European Journal of Internal Medicine*. 2009;20(5):447-453. doi:10.1016/j.ejim.2008.12.018.
6. Guo Q, Lu X, Miao L, Wu M, Lu S, Luo P. Analysis of clinical manifestations and pathology of lupus nephritis: a retrospective review of 82 cases. *Clin Rheumatol*. 2010;29(10):1175-1180. doi:10.1007/s10067-010-1517-0.
7. Lee Y, Woo J, Choi S, Ji J, Song G. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2010;19(6):703-710. doi:10.1177/0961203309357763.
8. Ortega L, Schultz D, Lenz O, Pardo V, Contreras G. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010;19(5):557-574. doi:10.1177/0961203309358187.
9. Avihingsanon Y, Hirankarn N. Major lupus organ involvement: severe lupus nephritis. *Lupus*. 2010;19(12):1391-1398. doi:10.1177/0961203310376522.
10. Mok C, Cheung T, Lo W. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(3):181-189. doi:10.3109/03009740903456300.
11. Korbet S, Lewis E. Complete remission in severe lupus nephritis: assessing the rate of loss in proteinuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;27(7):2813-2819. doi:10.1093/ndt/gfr741.
12. Schmajuk G, Yazdany J. Drug Monitoring in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011;40(6):559-575. doi:10.1016/j.semarthrit.2010.07.010.
13. Pons-Estel G, Serrano R, Plasín M, Espinosa G, Cervera R. Epidemiology and management of refractory lupus nephritis. *Autoimmunity Reviews*. 2011;10(11):655-663. doi:10.1016/j.autrev.2011.04.032.
14. Reyes-Thomas J, Blanco I, Putterman C. Urinary Biomarkers in Lupus Nephritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2010;40(3):138-150. doi:10.1007/s12016-010-8197-z.
15. Yung S, Chan T. Autoantibodies and Resident Renal Cells in the Pathogenesis of Lupus Nephritis: Getting to Know the Unknown. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:1-13. doi:10.1155/2012/139365.
16. Liu L, Jiang Y, Wang L, Yao L, Li Z. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Therapy of Lupus Nephritis. *Drugs*. 2012;72(11):1521-1533. doi:10.2165/11635030-000000000-00000.



17. Appel G, Contreras G, Dooley M et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(5):1103-1112. doi:10.1681/asn.2008101028.
18. de Zubiria Salgado A, Herrera-Diaz C. Lupus Nephritis: An Overview of Recent Findings. *Autoimmune Diseases*. 2012;2012:1-21. doi:10.1155/2012/849684.
19. Seret G, Le Meur Y, Renaudineau Y, Youinou P. Mesangial Cell-Specific Antibodies Are Central to the Pathogenesis of Lupus Nephritis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:1-8. doi:10.1155/2012/579670.
20. Chan T. Recent Progress in the Treatment of Proliferative Lupus Nephritis. *The American Journal of Medicine*. 2012;125(7):642-648. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.024.
21. Mok C. Biomarkers for Lupus Nephritis: A Critical Appraisal. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010;2010:1-11. doi:10.1155/2010/638413.
22. Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(8):2121-2131. doi:10.1002/art.10461.
23. D'Cruz D, Houssiau F. The Euro-Lupus Nephritis Trial: the development of the sequential treatment protocol. *Lupus*. 2009;18(10):875-877. doi:10.1177/0961203309106892.
24. Morris H, Canetta P, Appel G. Impact of the ALMS and MAINTAIN trials on the management of lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;28(6):1371-1376. doi:10.1093/ndt/gfs447.
25. Houssiau F, Lauwerys B. Current management of lupus nephritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2013;27(3):319-328. doi:10.1016/j.berh.2013.07.004.
26. Mysler E, Spindler A, Guzman R et al. Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Active Proliferative Lupus Nephritis: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase III Study. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(9):2368-2379. doi:10.1002/art.38037.
27. Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(10):971-980. doi:10.1056/nejmoa031855.
28. Dooley M, Jayne D, Ginzler E et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(20):1886-1895. doi:10.1056/nejmoa1014460.
29. Seredkina N, van der Vlag J. *Molecular Medicine*. 2013;19(1):1. doi:10.2119/molmed.2013.00010.
30. Bertsias G, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(11):1771-1782. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201940.
31. Pateinakis P, Pырpasopoulou A. Targeting the B-Cell Pathway in Lupus Nephritis: Current Evidence and Future Perspectives. *The Scientific World Journal*. 2013;2013:1-5. doi:10.1155/2013/745239.
32. Chen T, Fine D. Top 10 Developments in Lupus Nephritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(9). doi:10.1007/s11926-013-0358-7.
33. Yang M, Li M, He W, Wang B, Gu Y. Calcineurin inhibitors may be a reasonable alternative to cyclophosphamide in the induction treatment of active lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2014. doi:10.3892/etm.2014.1669.

34. Houssiau F, D'Cruz D, Sangle S et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(12):2083-2089. doi:10.1136/ard.2010.131995.
35. Nowling T, Gilkeson G. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(6):250. doi:10.1186/ar3528.
36. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–28.
37. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Angeles U, Jara L, Saavedra M. Prognostic Factors for Treatment Response in Patients With Lupus Nephritis. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2014;10(3):164-169. doi:10.1016/j.reumae.2013.12.010.
38. Cairolì E, Sanchez-Marcos C, Espinosa G et al. Renal Transplantation in Systemic Lupus Erythematosus: Outcome and Prognostic Factors in 50 Cases from a Single Centre. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-7. doi:10.1155/2014/746192.
39. Seshan SV, Jennette JC. Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus With Emphasis on Classification of Lupus Glomerulonephritis: Advances and Implications. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2009; Vol 133, No.2:233-248.
40. Hahn B, McMahon M, Wilkinson A et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(6):797-808. doi:10.1002/acr.21664.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl*. 2012; 2:139–274.
42. Santos-Araújo C, Pestana M. Tratamento da Nefrite Lúpica. *Acta Médica Portuguesa*. 2008;(21):259-272.
43. Soares M. Classificações da Nefrite Lúpica: Metanálise e Proposta Atual da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2005;27(3):157-162.
44. Lech M, Anders H. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(9):1357-1366. doi:10.1681/asn.2013010026.
45. Uptodate.com. Diagnosis and classification of renal disease in systemic lupus erythematosus. 2014. Available at: [http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-classification-of-renal-disease-in-systemic-lupus-erythematosus?source=search\\_result&search=renal+disease+systemic+lupus&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-classification-of-renal-disease-in-systemic-lupus-erythematosus?source=search_result&search=renal+disease+systemic+lupus&selectedTitle=1~150). Acedido em 17 de julho de 2014.
46. Dooley M, Houssiau F, Aranow C et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2012;22(1):63-72. doi:10.1177/0961203312465781.
47. Rovin B, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(4):1215-1226. doi:10.1002/art.34359.
48. Weidenbusch M, Rommele C, Schrott A, Anders H. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;28(1):106-111. doi:10.1093/ndt/gfs285.

49. Moroni G. A Randomized Pilot Trial Comparing Cyclosporine and Azathioprine for Maintenance Therapy in Diffuse Lupus Nephritis over Four Years. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(5):925-932. doi:10.2215/cjn.02271205.
50. Austin H, Illei G, Braun M, Balow J. Randomized, Controlled Trial of Prednisone, Cyclophosphamide, and Cyclosporine in Lupus Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(4):901-911. doi:10.1681/asn.2008060665.
51. Yap D, Tang C, Ma M, Lam M, Chan T. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(8):3248-3254. doi:10.1093/ndt/gfs073.
52. Faurschou M, Dreyer L, Kamper A, Starklint H, Jacobsen S. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research*. 2010;62(6):873-880. doi:10.1002/acr.20116.
53. Rovin, B. and Parikh, S. (2014). Lupus Nephritis: The Evolving Role of Novel Therapeutics. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(4), pp.677-690.